

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Ю.Г. Чернецкая¹, П.Т. Петров²

ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ СОЗДАНИЯ АППЛИКАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ГИДРОГЕЛЕВЫХ МАТРИЦ

¹РУП «Белмедпрепараты», г. Минск

²ГУ Научно-производственный центр «Институт фармакологии и биохимии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск

Изучена устойчивость фармацевтических субстанций в отношении ионизирующего излучения. Установлено, что при воздействии поглощенной дозы излучения 25 ± 5 кГр на субстанции в сухом виде сохраняется структура, физико-химические свойства и антимикробная активность ципрофлоксацина гидрохлорида, левофлоксацина гемигидрата, метронидазола, цефотаксима натрия, диоксидина, мирамистина и гентамицина сульфата. Показано, что воздействие ионизирующего излучения на водные растворы субстанций при указанной дозе приводит к деструкции активных веществ.

Проведено исследование стабильности вышеуказанных субстанций, включенных в состав гидрогелевых полимерных матриц. Левофлоксацин, ципрофлоксацин, метронидазол, цефотаксим и диоксидин после воздействия ионизирующего излучения препятствовали образованию трехмерной полимерной структуры матрицы. Гидрогели приобретали окраску, у них отсутствовали эластичность и прочность, снижалась концентрация активных веществ.

Установлено, что антибиотик группы аминогликозидов гентамицин и антисептик из группы четвертичных аммониевых соединений мирамистин устойчивы к воздействию ионизирующего излучения в указанных дозах и могут быть использованы в технологии получения гидрогелевых матриц. Сохранение структуры и химико-фармацевтических свойств данных соединений доказано с использованием физико-химических и микробиологических методов анализа.

Ключевые слова: гидрогелевые матрицы, ионизирующее излучение, поглощенная доза излучения, фармацевтические субстанции, противомикробные средства.

ВВЕДЕНИЕ

Нами разработана новая лекарственная форма противомикробных и ранозаживляющих средств на основе гидрогелевых полимерных матриц [1]. Гидрогелевые пластины – стерильная эластичная лекарственная форма для наружного применения, имеющая фиксированные геометрические размеры и содержащая одно или более действующих веществ [2]. Лекарственные средства на основе гидрогелевых матриц применяют для лечения свежих травматических, гранулирующих (инфицированных и неинфицированных) ран, пролежней, трофических язв, трофических язв, рожистого воспаления, термических ожогов 2–3а и 3б–4 степени в фазе регенерации [3–5].

Гидрогелевые матрицы получают в результате воздействия ионизирующего излучения на водные растворы биологически совместимых полимеров медицинского на-

значения – поливинилпирролидона и полиэтиленоксида. Использование радиационного сшивания в технологии дает возможность получения гидрогелей с необходимыми для данной лекарственной формы свойствами (эластичность, прочность, набухаемость) путем подбора условий облучения (мощность дозы, доза), также обеспечивающих стерильность готовой лекарственной формы [6].

Обеспечение стабильности химико-фармацевтических свойств действующих веществ и гидрогелевой основы является одной из важных проблем при создании новых аппликационных лекарственных средств. Известно влияние ионизирующего излучения на физико-химические и биологические свойства фармацевтических субстанций и гидрогелей, содержащих противомикробные вещества [7,8].

Цель настоящей работы – подобрать устойчивые к ионизирующему излучению

фармацевтические субстанции, обладающие антимикробной активностью, для включения в качестве активных ингредиентов в состав гидрогелевых матриц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили субстанции противомикробного действия: ципрофлоксацина гидрохлорид (рег. № 699/04/10, НД РБ 0212С-2010), левофлоксацина гемигидрат (рег. № 945/07/10, НД РБ 0537С-2010), метронидазол (рег. № 476/02/10, НД РБ 0215С-2010), цефотаксим натрия (рег. № 992/07/09, НД РБ 0582С-2009), гентамицина сульфат (рег. № 239/01/10, НД РБ 0048С-2010), миритин (мирамистин) (рег. № 582/03/10, НД РБ 0050С-2010), диоксидин (рег. № 1038/08/09, НД РБ 0623С-2009) в форме сухих порошков, водных растворов и гидрогелей.

На рисунке 1 приведены структурные формулы исследуемых субстанций.

Проводили исследование водных растворов фармацевтических субстанций в соответствующих известных терапевтически эффективных концентрациях: ципрофлоксацина гидрохлорид – 2 мг/мл, левофлоксацина гемигидрат – 5 мг/мл, метронидазол – 4 мг/мл, цефотаксим натрия – 5 мг/мл, мирамистин – 0,5 мг/мл, гентамицина сульфат – 1 мг/мл, диоксидин – 5 мг/мл.

Гидрогели получали с использованием вспомогательных веществ и технологии, описанных ранее [9].

Радиационную обработку (поглощенная доза 25 ± 5 кГр) проводили на линейном ускорителе электронов УЭЛВ-10-10 ГНУ «ОИ-ЭиЯИ-Сосны» НАН Беларуси. Ускоритель снабжен конвейерной системой; скорость конвейера регулируется от 0,5 до 6 см/с. Мощность пучка ускоренных электронов – до 10 кВт, энергия электронов – до 10 МэВ. Линейный ускоритель электронов работает в импульсном режиме: длина импульсов регулируется от 3 до 7 мкс, частота следования импульсов – от 150 до 400 Гц. Ускоритель обеспечивает непрерывный процесс ионизирующего облучения, высокую равномерность поглощенной дозы, высокую производительность и постоянный автоматический контроль за процессом облучения.

Проводили сравнительный анализ фармацевтических субстанций и их растворов до и после облучения по следующим показателям: описание, идентификация, pH раствора, посторонние примеси, количественное содержание активной субстанции, антимикробная активность.

Гидрогелевые матрицы анализировали

по следующим показателям: внешний вид, pH водной вытяжки, степень набухания, количественное содержание активных субстанций.

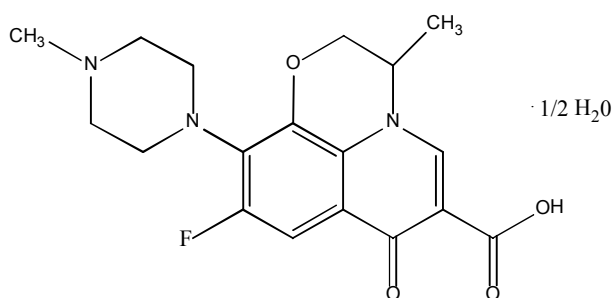
Идентификацию и структурные изменения действующих веществ определяли с использованием методов ИК- и УФ-спектроскопии.

ИК-спектры исследуемых облученных субстанций, записанные с использованием дисков KBr (1 мг препарата в 400 мг KBr), сравнивали с ИК-спектрами субстанций, не подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения. Анализ проводили на ИК-спектрометре Фурье (Perkin Elmer, Германия) в области от 4000 до 670 см⁻¹.

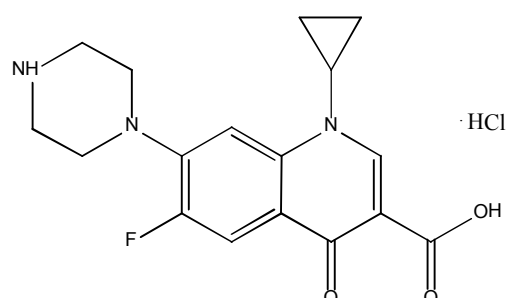
Спектры поглощения растворов фармацевтических субстанций, а также экстрактов гидрогелевых матриц записывали на спектрофотометре Lambda 25 UV/VIS Spectrometer (Perkin Elmer, Германия) в диапазоне длин волн от 220 до 400 нм. Максимумы поглощения в данном диапазоне длин волн обусловлены наличием в структуре соединений ароматических колец, гетероциклов и сопряженных двойных связей. В качестве растворителей использовали 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной (для ципрофлоксацина, левофлоксацина, метронидазола) и спирт этиловый 96 % (для мирамистина). Концентрация ципрофлоксацина в пробах составляла 5,0 мкг/мл, левофлоксацина – 5,0 мкг/мл, метронидазола – 20,0 мкг/мл, мирамистина – 0,5 мг/мл.

Содержание основного вещества и посторонние примеси в исследуемых фармацевтических субстанциях и их растворах определяли согласно фармакопейным методикам и действующей нормативной документации. Методики были оптимизированы для анализа действующих веществ в гидрогелевых матрицах с учетом специфики лекарственной формы: подобраны массы навесок гидрогелей, экстрагенты, соотношения навеска: экстрагент, время экстракции. Количественное определение мирамистина проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием хроматографа «Agilent 1200 Series» со спектрофотометрическим детектором модели Agilent G1314В по разработанной нами методике [10].

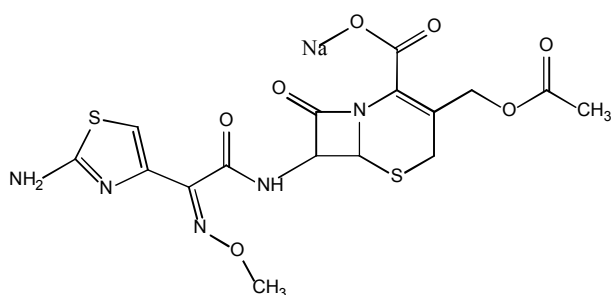
Сравнительный анализ антимикробной активности фармацевтических субстанций проводили в отношении тест-культур микроорганизмов, приведенных в Государственной фармакопее Республики Беларусь, т. I и входящих в спектр активности исследуемых субстанций: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC



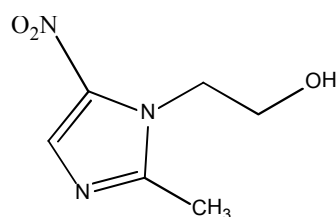
Левифлоксацина гемигидрат



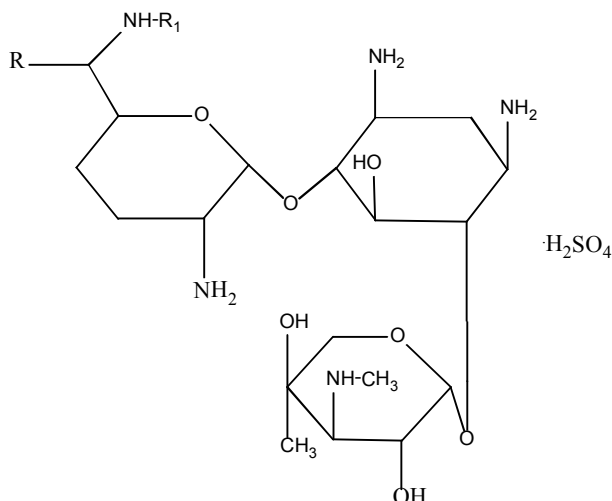
Ципрофлоксацина гидрохлорид



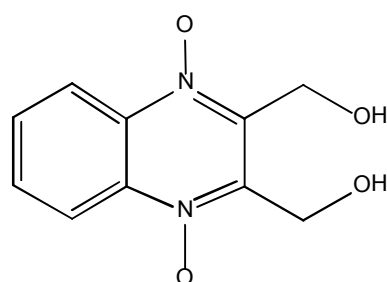
Цефотаксим натрия



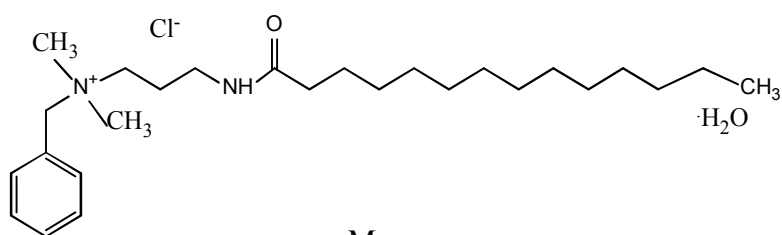
Метронидазол



Гентамицина сульфат



Диоксидин



Мирамистин

Рисунок 1 – Структурные формулы исследуемых фармацевтических субстанций противомикробного действия

9027. Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) субстанций и их водных растворов до и после воздействия ионизирующего излучения определяли с использованием метода двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [11] в двух повторностях. В качестве основных

использовали растворы субстанций в воде для инъекций с концентрацией 1000 мкг/мл. Из основных растворов готовили рабочие растворы с концентрацией 100 мкг/мл в стерильной питательной среде, которые последовательно двукратно разводили. В качестве питательной среды использовали

мясо-пептонный бульон. Посевным материалом служили взвеси суточных агаровых культур вышеперечисленных тест-штаммов. Посевная доза составляла 105 КОЕ/мл. Контролем служили инокуляты, не содержащие субстанций. Пробирки инкубировали при 37 °С в течение 24 – 48 ч. Результаты учитывали, определяя наличие или отсутствие роста микроорганизмов в среде, содержащей различные разведения веществ. Последняя пробирка ряда с задержкой роста (прозрачная питательная среда) соответствует МПК препарата в отношении данного штамма.

Степень набухания (α) гидрогелевых матриц определяли весовым методом [12]. Около 2,00 г фрагмента гидрогелевой пластины помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл, приливали 50 мл воды. Через 48 часов извлекали фрагмент и определяли его массу. Степень набухания (α) вычисляли по формуле:

$$\alpha = \frac{m - m_0}{m_0},$$

где m_0 – начальная масса образца, г;
 m – масса образца после набухания, г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При воздействии ионизирующего излучения полимерные компоненты (поливинилпирролидон, полиэтиленоксид) подвергаются радиационному сшиванию, что приводит к формированию стабильной трехмерной структуры гидрогелевых матриц. Но в то же время существует опасность радиационной деструкции активных субстанций, включенных в состав растворов полимеров, являющихся основой матрицы.

На первом этапе были проведены исследования субстанций, проявляющих максимальный антимикробный эффект, для включения в новую лекарственную форму – гидрогелевые пластины.

Изучена возможность включения в состав гидрогелевых полимерных матриц широко используемых как в системной, так и в местной терапии инфекций кожи, ран, мягких тканей, противомикробных средств группы фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина), производных нитроимидазола (метронидазола), цефалоспоринов (цефотаксима), аминогликозидов (гентамицина), хиноксалинов (диоксилина), антисептиков (мирамистина) (рисунок 1).

Установлено, что ИК-спектры фармацевтических субстанций после облучения в сухом виде поглощенной дозой 25 ± 5 кГр идентичны ИК-спектрам образцов субстан-

ций, не подвергавшихся радиационному воздействию, процент совпадения спектров составил для ципрофлоксацина гидрохлорида – 99,8 %, левофлоксацина гемигидрата – 99,7 %, метронидазола – 99,0 %, мирамистина – 99,6 %, цефотаксима натрия – 99,7 %, диоксилина – 99,2 %. Следовательно, после радиационной обработки не произошло значительных изменений в структуре молекул фармацевтических субстанций и образования примесей.

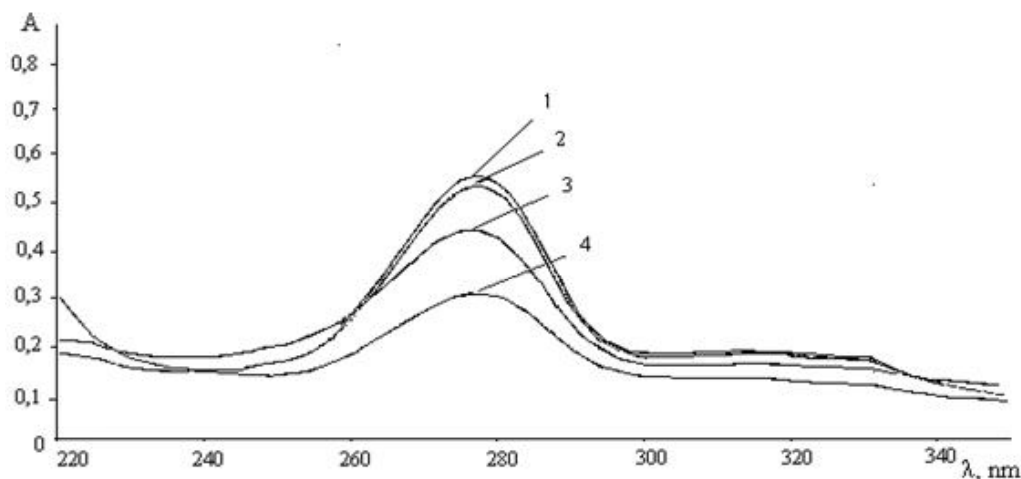
Проведен спектральный анализ в УФ-области растворов исследуемых фармацевтических субстанций и экстрактов гидрогелевых матриц с данными соединениями.

Спектры поглощения растворов ципрофлоксацина имеют максимум при длине волны 277 ± 2 нм, левофлоксацина – при 292 ± 2 нм. Спектры поглощения раствора после радиационной обработки и экстракта гидрогелевой матрицы, содержащих ципрофлоксацин, идентичны спектру поглощения исходной субстанции (рисунок 2). Однако, интенсивность поглощения для облученного раствора ципрофлоксацина и экстракта ниже интенсивности электронных спектров исходной субстанции. Аналогичные результаты получены при анализе спектров поглощения растворов левофлоксацина.

В УФ-спектрах метронидазола отмечается полоса поглощения с максимумом при длине волны 277 ± 2 нм. Для раствора метронидазола, облученного поглощенной дозой 25 кГр, и экстракта гидрогеля с данным соединением также наблюдается снижение оптической плотности в максимуме 277 нм.

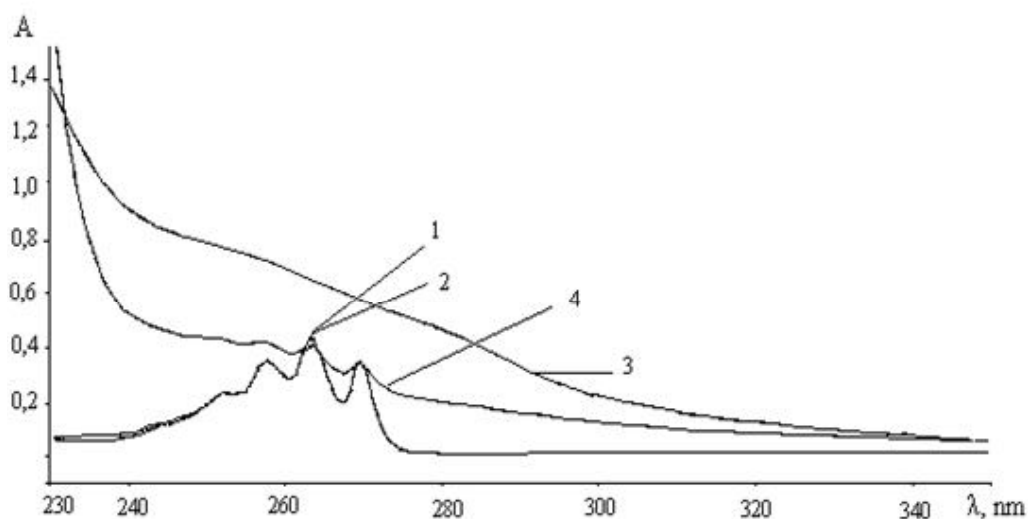
Анализ УФ-спектров мирамистина показал, что характерные максимумы интенсивности поглощения при длинах волн 257 ± 2 нм, 262 ± 2 нм и 270 ± 2 нм наблюдаются в спектрах поглощения растворов субстанции (до и после облучения) и экстракта гидрогелевой матрицы. В спектрах поглощения облученного раствора мирамистина характерных полос при данных длинах волн не обнаруживается (рисунок 3).

Проведенный спектральный анализ в УФ-области показал устойчивость исследованных фармацевтических субстанций в сухом виде к воздействию ионизирующего излучения поглощенной дозой 25 ± 5 кГр. В то время как при облучении водных растворов наблюдается снижение оптической плотности (левофлоксацин, ципрофлоксацин, метронидазол) или смещение максимумов поглощения в УФ-спектрах растворов субстанций (мирамистин), что обусловлено радиационной деструкцией выше указанных соединений.



1 – субстанция до облучения; 2 – субстанция после облучения;
3 – раствор после облучения; 4 – экстракт гидрогелевой матрицы.

Рисунок 2 – Спектры поглощения растворов ципрофлоксацина



1 – субстанция до облучения; 2 – субстанция после облучения;
3 – раствор после облучения; 4 – экстракт гидрогелевой матрицы.

Рисунок 3 – Спектры поглощения растворов мирамистина

Выполнен сравнительный анализ субстанций в сухом виде до и после облучения по следующим показателям: описание, посторонние примеси, количественное содержание основного вещества.

После воздействия ионизирующего излучения наблюдалось незначительное снижение содержания основного вещества и повышение концентрации примесей, внешний вид субстанций не изменялся. Результаты физико-химического анализа подтвердили устойчивость исследованных фармацевтических субстанций в сухом виде к воздействию облучения электронами высокой энергии поглощенной дозой 25 ± 5 кГр.

При облучении субстанций в разбавлен-

ных водных растворах можно пренебречь прямым воздействием ионизирующего излучения. Процессы радиационной деструкции и химические превращения в данном случае обусловлены косвенным радиационным воздействием. Радиоллиз воды сопровождается образованием активных частиц ($H_2O \rightarrow e^-_{aq}, H, OH, H_2, O, H_2O_2, H^+_{aq}, OH^-_{aq}$), которые, взаимодействуя с растворенным веществом, приводят к его деструкции и химическим превращениям [13, 14].

В настоящей работе представлены результаты сравнительного физико-химического анализа водных растворов фармацевтических субстанций противомикробного действия (ципрофлоксацина, левофлоксацина,

метронидазола, гентамицина, мирамистина, цефотаксима, диоксидина) до и после облучения. Установлено, что при воздействии ионизирующего излучения поглощенной дозой 25 ± 5 кГр происходит изменение окраски водных растворов, снижение концентрации действующих веществ и pH растворов (таблица 1).

Проведено исследование влияния ионизирующего излучения на антимикробную активность субстанций и их растворов методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде (таблица 2). После радиационной обработки антимикробная активность исследуемых субстанций оставалась достаточно высокой. Увеличение МПК растворов после облучения свидетельствует о частичной потере биологической активности субстанций, что обусловлено их деструкцией при действии ионизирующего излучения.

Следующим этапом исследования было проведение химико-фармацевтического анализа гидрогелевых матриц, содержащих фармацевтические субстанции, с целью определения составов, перспективных для внедрения в производство и клиническую практику.

Полученные гидрогелевые матрицы анализировали по следующим показателям: описание, механические свойства, pH водной вытяжки, степень набухания, количественное содержание действующего вещества. Результаты исследования приведены в

таблице 3. Все растворы композиций полимеров гидрогелей были бесцветными, после воздействия ионизирующего излучения гидрогелевые матрицы с левофлоксацином приобретали ярко-оранжевую окраску, с ципрофлоксацином – ярко-желтую, с метронидазолом – желто-коричневую. Кроме того, данные гидрогели не обладали необходимыми механическими свойствами. Появление окраски указывает на то, что в результате воздействия ионизирующего излучения происходит образование продуктов деструкции указанных действующих веществ. Ингибируется процесс радиационного сшивания полимеров, то есть не происходит образования трехмерной структуры гидрогелевой матрицы. О деструкции левофлоксацина, ципрофлоксацина, метронидазола, цефотаксима и диоксидина в составе гидрогелей также свидетельствует низкое количественное содержание активных субстанций в экстрактах гидрогелевых матриц (таблица 3).

Гидрогели с гентамицином и мирамистином оставались бесцветными и прозрачными после облучения ускоренными электронами. Данные гидрогелевые матрицы обладали эластичностью, прочностью, степенью набухания, характерными для данной лекарственной формы, что свидетельствует о формировании трехмерной полимерной структуры гидрогелевой пластины. Стабильность гентамицина и мирамистина подтверждена результатами определения их concentra-

Таблица 1 – Характеристика физико-химических свойств водных растворов фармацевтических субстанций после воздействия ионизирующего излучения поглощенной дозой 25 ± 5 кГр

| Наименование растворов | Описание | | pH | | Количественное содержание, мг/мл | |
|-------------------------|-------------------|-------------------|--------------|-----------------|----------------------------------|-------------------|
| | До облучения | После облучения | До облучения | После облучения | До облучения | После облучения |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Раствор лево-флоксацина | Желтовато-зеленый | Красно-коричневый | 7,30 | 6,75 | 5,05 | 3,90 (78,2 %) |
| Раствор ципрофлоксацина | Слегка желтоватый | Коричневый | 4,35 | 3,15 | 2,08 | 1,03 (49,1 %) |
| Раствор метронидазола | Бесцветный | Лимонно-желтый | 6,40 | 4,40 | 4,00 | 2,15 (53,75 %) |
| Раствор цефотаксима | Зеленовато-желтый | Коричневый | 5,10 | 5,04 | 5,02 | 3,52 (70,12 %) |
| Раствор гентамицина | Бесцветный | Желто-коричневый | 4,90 | 3,00 | 1,03 | 0,59 (57,5 %) |
| Раствор мирамистина | Бесцветный | Бесцветный | 5,75 | 4,65 | 0,52 | -* |
| Раствор диоксидина | Зеленовато-желтый | Коричневый | 5,75 | 4,50 | 4,90 | 3,20 (65,31 %) |

* – не идентифицируется при данных условиях анализа (методика ВЭЖХ).

Таблица 2 – Значения МПК субстанций и их растворов после воздействия ионизирующего излучения поглощенной дозой 25 ± 5 кГр

| Наименование тест-штамма | Наименование препарата | | МПК субстанции, мкг/мл |
|---|------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 | Левифлоксацин | Субстанция до облучения | 0,390 |
| | | Субстанция после облучения | 0,390 |
| | | Раствор субстанции после облучения | 0,780 |
| | Ципрофлоксацин | Субстанция до облучения | 0,195 |
| | | Субстанция после облучения | 0,195 |
| | | Раствор субстанции после облучения | 0,390 |
| | Гентамицин | Субстанция до облучения | 0,390 |
| | | Субстанция после облучения | 0,390 |
| | | Раствор субстанции после облучения | 0,780 |
| | Мирамистин | Субстанция до облучения | 6,250 |
| | | Субстанция после облучения | 6,250 |
| | | Раствор субстанции после облучения | 12,500 |
| Staphylococcus aureus ATCC 6538-P | Левифлоксацин | Субстанция до облучения | 0,390 |
| | | Субстанция после облучения | 0,390 |
| | | Раствор субстанции после облучения | 0,780 |
| | Ципрофлоксацин | Субстанция до облучения | 0,195 |
| | | Субстанция после облучения | 0,195 |
| | | Раствор субстанции после облучения | 0,390 |
| | Гентамицин | Субстанция до облучения | 0,195 |
| | | Субстанция после облучения | 0,195 |
| | | Раствор субстанции после облучения | 0,390 |
| | Мирамистин | Субстанция до облучения | 3,125 |
| | | Субстанция после облучения | 3,125 |
| | | Раствор субстанции после облучения | 6,250 |

Таблица 3 – Физико-химические свойства гидрогелевых матриц, содержащих фармацевтические субстанции

| Образец | Описание | pH | Степень набухания, г/г | Количественное содержание действующего вещества, % |
|--|---|------|------------------------------|---|
| Гидрогелевые матрицы с левофлоксацином (0,5%) | Ярко-оранжевые, не эластичные | 7,05 | Не определялась | 0,290 (57,9 %) |
| Гидрогелевые матрицы с ципрофлоксацином (0,2%) | Ярко-желтые, не эластичные | 4,65 | 1,10 | 0,067 (33,5 %) |
| Гидрогелевые матрицы с метронидазолом (1,0%) | Желто-коричневые, не эластичные | 6,30 | Не определялась | 0,630 (63,0 %) |
| Гидрогелевые матрицы с гентамицином (0,1%) | Бесцветные, проз- рачные, эластичные | 5,87 | 1,08 | 0,098 (98,0 %) |
| Гидрогелевые матрицы с мирамистином (0,05%) | Бесцветные, проз- рачные, эластичные | 6,95 | 1,05 | 0,049 (98,0 %) |
| Гидрогелевые матрицы с цефотаксимом (0,5%) | Желто-коричневые, не эластичные | 5,25 | Не определялась | 0,326 (65,2 %) |
| Гидрогелевые матрицы с диоксидином (0,5%) | Желто-коричневые, не эластичные | 4,70 | Не определялась | 0,285 (57,0 %) |

ции в лекарственной форме. О сохранении структуры этих действующих веществ также свидетельствуют результаты спектрального анализа экстрактов гидрогелевых матриц, изложенные выше.

Методами ИК- и УФ-спектроскопии, ВЭЖХ и микробиологического анализа показано, что физико-химические и антимикробные свойства субстанций, облученных поглощенной дозой 25 ± 5 кГр в сухом виде, практически не изменяются. Однако, установлено, что в водных растворах происходит деструкция данных субстанций в результате взаимодействия с продуктами радиолиза воды.

Растворы полимеров при включении в их состав левофлоксацина, ципрофлоксацина, метронидазола, цефотаксима и диоксида под воздействием ионизирующего излучения не образовывали трехмерной полимерной структуры, так как органические фтор-, серосодержащие и нитросоединения с сопряженными двойными связями (рисунок 1) являются эффективными акцепторами свободных радикалов и имеют высокую константу взаимодействия с продуктами радиолиза воды. Гидрогели, содержащие вещества аналогичной структуры, приобретали окраску, у полученных матриц отсутствовали эластичность и прочность, снижалась концентрация активных субстанций.

Таким образом, на основании полученных результатов исследования установлена целесообразность включения в состав гидрогелевых матриц антибиотика группы аминогликозидов гентамицина и антисептика широкого спектра действия мирамистина. Гидрогелевые матрицы с данными лекарственными средствами обладают необходимыми для данной лекарственной формы физико-химическими свойствами: эластичностью, прозрачностью, степенью набухания. Стабильность включенных в состав гидрогелей гентамицина и мирамистина, доказанная выше, обеспечивает противомикробные и ранозаживляющие свойства матрицам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучено влияние ионизирующего излучения поглощенной дозой 25 ± 5 кГр на фармацевтические субстанции противомикробного действия в форме сухих порошков. С использованием ВЭЖХ, ИК-и УФ-спектроскопии показано сохранение структуры и физико-химических свойств ципрофлоксацина гидрохлорида, левофлоксацина гемигидрата, метронидазола, цефотаксима натрия, гентамицина сульфата, диоксида, мирамистина.

2. Показано, что при воздействии ионизирующего излучения на водные растворы исследуемых фармацевтических субстанций происходит изменение их физико-химических свойств: появление окраски, снижение количественного содержания действующих веществ, падение pH растворов.

3. Установлено, что после радиационной обработки сухих фармацевтических субстанций их антимикробная активность не снижалась. Увеличение МПК растворов после облучения свидетельствует о снижении биологической активности лекарственных средств, что обусловлено процессом радиолиза.

4. Проведенный химико-фармацевтический анализ показал, что исследованные органические фтор-, серосодержащие и нитросоединения с сопряженными двойными связями (левофлоксацин, ципрофлоксацин, метронидазол и др.) в составе гидрогелей под воздействием ионизирующего излучения подвергаются деструкции и являются ингибиторами процесса радиационного сшивания, в связи с чем не могут быть использованы в процессе получения данной лекарственной формы.

5. В качестве действующих веществ для включения в гидрогелевые полимерные матрицы выбраны антибиотик группы аминогликозидов гентамицин и антисептик из группы четвертичных аммониевых соединений мирамистин. При воздействии ионизирующего излучения на растворы компонентов гидрогелевой матрицы с выше указанными соединениями сохраняется их структура, физико-химические и антимикробные свойства, что доказано с использованием биологических и инструментальных методов (ВЭЖХ, спектральный анализ).

SUMMARY

Y.G. Charnetskaya, P.T. Petrov
INFLUENCE OF THE IONIZING RADIATION ON PHYSICO-CHEMICAL AND ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF THE PHARMACEUTICAL SUBSTANCES USED FOR CREATION OF APPLICATED MEDICAL PRODUCTS ON THE BASIS OF HYDROGEL MATRIXES

The stability of pharmaceutical substances against the action of ionizing radiation was studied. It was established that the influence of the absorbed dose of radiation 25 ± 5 kGy on the substance in a dry state saved the structure, physico-chemical properties and antimicrobial activity of ciprofloxacin hydrochloride, levofloxacin hemihydrate, metronidazole, fluconazole, cefotaxime sodium, dioxydine, myramist-

in and gentamycin sulfate. It was shown that the influence of the ionizing radiation on the water solutions of substances at the specified dose leads to the destruction of active substances.

The stability of indicated above substances included in the structure of hydrogel of polymer matrixes was studied. Levofloxacin, ciprofloxacin, metronidazole, fluconazole, cefotaxime and dioxidine after the influence to of the ionizing radiation interfered with the formation of three-dimensional polymeric structure of a matrix. The hydrogels became colored, lost their elasticity and solidity, the concentration of active substances decreased.

It was established that the aminoglycoside antibiotic gentamycin and antiseptic miramistin which relates to quarternary ammonium compounds were stable against the influence of the ionizing radiation in the specified doses and can be used for production of hydrogel matrixes. Saving of structure and pharmaceutical properties of those compounds was proved with the use of physico-chemical and microbiological methods of the analysis.

Keywords: hydrogel matrix, ionizing radiation, absorbed dose of radiation, pharmaceutical substances, antimicrobial agents.

ЛИТЕРАТУРА

1. Противомикробное и ранозаживляющее средство на основе гидрогелевой полимерной матрицы: пат. 11060 Республика Беларусь: МПК (2006) А 61L 15/16/ Петров П.Т. [и др.]; заявитель и патентообладатель РУП «Белмедпрепараты» (ВУ); заявл. 21.10.2005; опубл. 30.06.2007 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2008. – № 4 (63). – С. 62.
2. Государственная фармакопея Республики Беларусь: офиц. издние / РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; ред. Г.В. Годовальников. – Минск: МГПТК полиграфии, 2006. – Т. 1. – 656 с.
3. Лечение травматических дефектов мягких тканей конечностей с использованием лекарственных форм на основе гидрогеля / А.В. Руцкий [и др.] // Здравоохранение. – 2007. – № 12. – С. 63-70.
4. Карман, А.Д. Лечение гнойных ран, рожистого воспаления с использованием «Гидрогелевых пластин мирамистина» / А.Д. Карман // Мед. журн. – 2007. – № 1. – С. 48-50.
5. Применение «Гидрогелевых пластин гентамицина» в лечении рожистого воспаления и инфицированных ран / А.Д. Карман [и др.] // Мед. панорама. – 2007. – № 2. – С. 9-11.
6. Кабанов, В.Я. Получение полимерных биоматериалов с использованием радиационно-химических методов/ В.Я. Кабанов // Успехи химии. – 1998. – Т 67, № 9. – С. 861 – 895.
7. Rosiak, J. Polyacrylamide hydrogels as sustained release drug delivery dressing materials / J. Rosiak, K. Burozak, W. Pekala // Radiat. Phys. Chem. – 1983. – Vol. 22, № 3-5. – P. 907 – 915.
8. Radiation crosslinked hydrogels as sustained release drug delivery systems / W. Pekala [et al.] // Radiat. Phys. Chem. – 1986. – Vol. 27, № 4. – P. 275 – 285.
9. Противомикробная активность новых лекарственных средств на основе гидрогелевых полимерных матриц / Ю.Г. Чернецкая [и др.] // Вестник фармации – 2009. – № 3. – С. 63 – 75.
10. Разработка и валидация методики определения мирамистина в гидрогелевых полимерных матрицах с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии / Ю.Г.Чернецкая [и др.] // Вестник фармации – 2010. – № 3. – С. 67 – 77.
11. Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Инструкция по применению. – Минск: ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» МЗ РБ, 2009. – 83 с.
12. Тагер, А.А. Физико-химия полимеров / А.А. Тагер. – М.: Химия, 1968. – 536 с.
13. Пикаев, А.К. Современная радиационная химия. Радиоллиз газов и жидкостей / А.К. Пикаев. – М.: Наука, 1986. – 440 с.
14. Шарпаты, В.А. Радиационная химия биополимеров / В.А. Шарпаты. – М.: Энергоиздат, 1981. – 168 с.

Адрес для корреспонденции:

220007, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,
РУП «Белмедпрепараты»,
тел./факс 8(017)220 31 42,
e-mail: nfc@belmedpreparaty.com
Чернецкая Ю.Г.

Поступила 09.03.2011 г.